

# Anemia hemolítica supostamente relacionada à síndrome hematofagocítica em uma criança atendida no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)

*Hemolytic anemia supposedly related to hematophagocytic syndrome in a child attended at the University Hospital of the West of Paraná (HUOP)*

Fabiana Caroline Zempulski Volpato<sup>1</sup>

Paulino Yassuda Filho<sup>2</sup>

## Resumo

Um dos quadros clínicos mais comumente encontrado em pacientes internados em serviços de referência é a anemia. Entretanto, ela não é caracterizada como uma doença e sim como consequência de um evento ou de uma patologia. Dentre as diversas manifestações existentes pode-se citar a anemia hemolítica (AH) autoimune, que consiste em um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células, sendo um dos eventos autoimunes mais comuns associados a esta condição. Dentre os casos graves está a Síndrome Hematofagocítica ou Linfocitose (SHF), que é uma síndrome rara e potencialmente fatal. Na última década, a SHF tem adquirido notoriedade devido ao aumento da sua incidência. Porém, nem sempre quadro anêmico está relacionado a somente uma causa. Sendo assim, o presente estudo descreverá um caso de anemia hemolítica em uma criança atendida em um hospital universitário, onde se pode apontar mais de uma causa para o quadro hemolítico.

## Palavras-chave

Anemia hemolítica; linfocitose hemofagocítica; infância

## INTRODUÇÃO

Um dos quadros clínicos mais comumente encontrados em pacientes internados em serviços de referência é a anemia. Entretanto, a anemia não é caracterizada como uma doença, mas como uma consequência de um evento ou patologia. Dentre as anemias existentes pode-se citar a anemia hemolítica (AH) autoimune, que consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células, por meio de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial. Este é um dos eventos autoimunes mais comuns no homem e, ainda sim, algumas de suas causas permanecem desconhecidas.<sup>(1,2)</sup> Entretanto, muitas vezes a patologia do paciente pode estar ligada a mais de um fator.

Dentre os casos graves de anemia autoimune está a Síndrome Hematofagocítica ou Linfocitose (SHF), que

é uma síndrome rara e potencialmente fatal. Na última década, a SHF tem adquirido notoriedade devido a um inexplicável aumento da sua incidência. As suas bases imunopatológicas e moleculares têm sido alvo de intenso estudo, e o conhecimento crescente proporcionado novas estratégias de diagnóstico e terapêutica precoce.<sup>(3)</sup> Todavia, a raridade e a inespecificidade de sinais e sintomas, a complexidade de etiologias possíveis e a sobreposição entre variante primária e secundária da síndrome continuam a representar obstáculos à redução da morbidade e mortalidade.<sup>(3)</sup>

## RELATO DO CASO

Criança do sexo feminino, caucasiana, com um ano e três meses de idade, em torno de 10 Kg, sem antecedentes patológicos ou familiares relevantes. Paciente apresentou quadro febril, hipotativa, prostrada, desidratada, normo-

<sup>1</sup>Mestre, Residente do Curso de Residência Multiprofissional em Saúde Modalidade Farmácia - Análises Clínicas da Universidade do Oeste do Paraná - (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

<sup>2</sup>Mestre, Professor da Universidade do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

Instituição: Hospital Universitário do Oeste do Paraná e Universidade do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

Recebido em 25/02/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900826

cardia, eupneica, com endurecimento abdominal e não deambulando muito. Houve piora progressiva do quadro clínico, acrescido de exsudato em orofaringe e hepatoesplenomegalia. Deu-se início à antibioticoterapia, porém sem melhora clínica, e após quatro dias sem mudança no estado do paciente houve a troca do antibiótico Cefepime por outro.

A paciente foi admitida na instituição com hemograma apresentando quadro anêmico considerado moderado (Hemoglobina de 9,0g/dL) e sorologia IgM positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr. Durante avaliação da extensão sanguínea foi observada grande quantidade de linfócitos, houve um aumento de 79% para 96% do total de leucócitos contados no diferencial, sendo descartada leucemia segundo avaliação do hematologista. Posterior a este aumento, manteve-se uma média de 96% de células com características semelhantes à morfologia de linfócitos, indicando possivelmente uma doença viral associada. Os achados do hemograma indicavam a presença de restos celulares devido aos linfócitos estarem lábeis ou pleomórficos, impossibilitando o fechamento diagnóstico.

A paciente apresentou queda na concentração de hemoglobina, com valores que se mantinham entre 6,5 - 5,5 g/dL. Devido ao agravamento da anemia foram solicitadas transfusões de hemocomponentes (dez transfusões ao longo do tempo de internamento, e os hemocomponentes solicitados foram três concentrados de hemácias, um plasma fresco congelado e 18 concentrados de plaquetas). Foram encaminhadas bolsas com o mesmo fator ABO e Rh da paciente ("O" Positivo). Entretanto, após a segunda transfusão, a paciente apresentou prova cruzada incompatível, pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva, autocontrole (AC) e teste da antigamaglubulina dreita (TAD).

Com uma amostra de sangue prévia, a sensibilização tornou possível realizar a fenotipagem da paciente, a qual não apresentava um perfil raro (D+ C+ c+ E- e+ K- k+ Kp(a)- Kp(b)+ Jk(a)+ Jk(b)- P1+ Le(a)- Le(b)- Lu(a)+ Lu(b)+ M+ N+ S+ s+ Fy(a)- Fy(b)+), podendo assim ser enviadas bolsas de concentrado de hemácias do fenótipo da paciente.

Ainda, ao avaliar os exames laboratoriais da paciente foi possível detectar uma crise hemolítica, com elevação de LDH, bilirrubina total e frações, dentre outros marcadores. Entretanto, não houve aumento de reticulócitos (0,69%), evidenciando que a medula não estava responsiva. A avaliação da punção medular constatou celularidade reduzida, displasia intensa de precursores eritroides displásicos, diminuição de precursores brancos e aumento na quantidade de histiócitos e alguns raros hemofagocitos. A imunofenotipagem por citometria de fluxo apresentou 45,25% de células de linhagem de linfócitos T maduros, com positividade para marcadores CD38 e HLA-DR e um discreto aumento da relação CD4/CD8.

Devido à gravidade do caso, a paciente foi transferida para um hospital de referência e concluiu-se que as possíveis causas da anemia hemolítica estavam relacionadas a ambos os fatores discutidos a seguir.

Em relação aos aspectos éticos, o presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste, sob o número do parecer: 3.178.542.

## DISCUSSÃO

A anemia hemolítica (AH) autoimune consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células. O mecanismo mais comumente conhecido se dá por meio de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial.<sup>(1,2)</sup>

Ao se considerar o aumento de linfócitos relatados em sucessivos hemogramas desta paciente, uma suspeita plausível relacionada à AH pode ser a Síndrome Hematofagocítica (SHF) ou Linfocitose. Esta é uma síndrome rara e potencialmente fatal, resultado da ativação desregulada e proliferação de linfócitos, pois a desregulação desencadeia uma resposta imunológica ineficaz levando à disfunção. Ainda, podem ocorrer distúrbios como proliferação e ativação de macrófagos com hemofagocitose em todo o sistema reticuloendotelial, levando a uma pancitopenia, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia.<sup>(4)</sup> Esta síndrome compreende um grupo heterogêneo de doenças com características clínico-patológicas semelhantes à sepsis, representadas por uma ativação sistêmica que fagocitam células hematopoiéticas e se manifestam clinicamente com febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e hiperferritinemia.<sup>(5)</sup> A paciente descrita no caso apresentava na época um ano e três meses, o que corrobora com a possibilidade da síndrome, que é predominantemente pediátrica, porém exista alguns relatos em outras faixas etárias.

A SHF pode ser primária, também conhecida como linfocitose hemafagocítica familiar (hemofagocitose hereditária linfocitocitária – grupo de doenças genéticas), ou secundária, também chamada de reativa, a qual advém de infecções, neoplasias ou doenças reumatológicas.<sup>(6)</sup> A SHF primária ocorre em crianças, frequentemente no primeiro ano de vida. Tal síndrome está relacionada a mutações genéticas recessivas e afetam a função de linfócitos T-NK (*natural killers*) e T-citotóxico. Etiologicamente, a SHF associa-se a alguma infecção viral, bacteriana, fúngica ou parasitária; dentre as infecções mais comumente associadas à SHF está o vírus do Epstein-Barr (EBV), apresentando índices de mortalidade elevados.<sup>(3,4,6-9)</sup> A SHF é rara, mas a incidência anual tem aumentado, sendo estimada em

aproximadamente em 1/300.000 recém-nascidos na América do Norte e até 7/10.000 recém-nascidos na Turquia.<sup>(3)</sup>

A paciente apresentou uma positividade cruzada em CMV e EBV, entretanto, ambas estão relacionadas à SHF, visto que, entre os agentes virais, os mais frequentes estão descritos casos relacionados à EBV, CMV, HSV, HHV-8, Varicela Zoster, Influenza H1N1 e HIV, isolados ou em combinação.<sup>(3)</sup>

O diagnóstico de Linfohistiocitose Hemofagocítica é ainda complexo e muitas vezes tardio, particularmente na forma secundária, o que se justifica pela raridade da doença, a complexidade dos critérios de diagnóstico, a variabilidade e heterogeneidade das manifestações clínicas e laboratoriais e reduzida especificidade.<sup>(3)</sup> Diversas vezes, a anemia instalada pode originar-se de mais de uma causa. A *Histiocyte Society* publicou em 2004 os critérios diagnósticos, que incluem a identificação de mutações genéticas associadas à SHF ou a presença de cinco dos oito critérios a seguir: febre, esplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, evidências de hemofagocitose, hiperferritinemia, atividade diminuída das células NK e aumento do CD257.<sup>(9)</sup> Além dos testes supracitados, achados laboratoriais indicam valores alterados das transaminases, bilirrubina, lactato desidrogenase.<sup>(10)</sup>

A dosagem de ferritina da paciente foi de 2.577,6 ng/mL, e este achado corrobora com a possibilidade de SHF, visto que a hiperferritinemia é bastante comum.<sup>(3)</sup> Ainda, estudos evidenciam que crianças com valores elevados de ferritina (>1.000 ng/mL) apresentam especificidade elevada para a doença, já em adultos não existe um valor a partir do qual a hiperferritinemia seja específica.<sup>(5,11)</sup> Embora valores baixos de ferritina (<500,0 ng/mL) não excluam a patologia.

O paciente apresentou dosagem diminuída de fibrinogênio (72,8 mg/dL). Achados de hipofibrinogenemia são fatores que podem indicar a causa principal da anemia instalada no paciente. A evidência mostra que os valores baixos de fibrinogênio resultam de hiperfibrinólise direta, estimulada pelo fator ativador do plasminogênio, secretado pelos macrófagos em resposta à liberação de citocinas, aumentando os níveis de plasmina e consequente degradação do fibrinogênio.<sup>(3,12)</sup>

Embora o LDH não seja um marcador específico desta síndrome e por também estar aumentado em até 85% dos doentes adultos e em idade pediátrica, valores de LDH >1.000 U/L em doentes com outras manifestações clínicas e laboratoriais da doença apoiam o diagnóstico de SHF, e devido à presença das crises hemolíticas a paciente apresentava uma média de 1.708,0 U/L.<sup>(3)</sup> Embora outros fatores ligados a uma anemia hemolítica grave puderam influenciar no quadro clínico, acredita-se que a SHF seja a principal desencadeante do quadro clínico da paciente.

Cabe ressaltar ainda que a paciente apresentou um caso severo de AH. Estes casos podem estar ligados a diversos eventos, dentre estes podem ser citados: a depressão do sistema imune através de ação viral; alteração do equilíbrio entre as células T facilitadoras e reguladoras; alteração dos antígenos de superfície dos eritrócitos por vírus ou drogas e possível reação cruzada dos anticorpos induzidos por agentes infecciosos contra antígenos de superfície dos eritrócitos.<sup>(1)</sup> A estas desordens incluem-se quadros de: trombocitopenia sintomática, anemia hemolítica disseminada por via intravascular, alterações mielodisplásicas, pancitopenia e comprometimento esplênico.<sup>(13)</sup> Evidências têm sugerido que pacientes com AH possam ter uma destruição significativa de eritrócitos auxiliada por linfócitos, e, quando comparados com indivíduos normais, tais pacientes têm uma resposta de morte celular mais agressiva, sendo que este quadro poderia explicar os achados na paciente do presente estudo.<sup>(1)</sup>

Ainda, deve se levar em consideração que pacientes com AH graves apresentam comprometimento de outros órgãos, uma vez que a excessiva destruição de eritrócitos no sistema fagocitário quase invariavelmente conduz à hiperplasia celular e esplenomegalia e, também, ocasionalmente, à hepatomegalia.<sup>(14)</sup>

Nas anemias hemolíticas, a medula óssea se mostra excepcionalmente hiperplásica. Os eritroblastos, que normalmente constituem menos de 20% das células da medula óssea, chegam a 60% ou mais, e este dado é fundamental para a monitorização da eritropoiese. Durante a anemia hemolítica, a produção de eritrócitos pode ser seis a sete vezes maior que a produção normal.<sup>(14)</sup> Entretanto, a punção medular da paciente apresentou uma redução celular, o que corrobora com o valor baixo de reticulócitos, indicando que a anemia hemolítica poderia ter uma ou mais causas associadas nesta paciente.

Em acordo com mais de uma causa, os exames imunohematológicos apresentaram-se positivos (TAD e PAI positivos). Isto pode explicar o caso de uma AH autoimune instalada. A presença de TAD positivo após a administração de Cefepime (cefalosporina de terceira geração) indica a droga como causa, pois anemias hemolíticas secundárias a drogas provocam hemólise por desencadarem mecanismos autoimunes (por exemplo, a *a-metildopa*), por interferência com a membrana eritrocitária (por exemplo, cefalosporinas), ou ainda por acelerarem processos oxidativos (por exemplo, *dapson*).<sup>(14)</sup> Nossos achados corroboram com os da literatura, visto que, com a troca de antibiótico, o TAD voltou a ser negativo. Dados na literatura mostram que dez de cada onze casos de disfunção imunohematológica estão associados a infecções recorrentes. Nestes casos, a re-exposição ao tratamento com cefalosporina pode ser criticamente relacionada com a produção de anticorpos, desencadeando AH induzida por fármacos.<sup>(15,16)</sup>

As cefalosporinas devem ser utilizadas com precaução, especialmente em pacientes com uma condição hematológica desfavorável. A AH induzida por estes fármacos podem apresentar um diagnóstico favorável para a recuperação desde que o diagnóstico seja precoce e o tratamento adaptado.

## CONCLUSÃO

Frente a um caso de AH diversos fatores devem ser considerados e muitas vezes a causa da hemólise pode estar associada a mais de um agente, sendo infeccioso, genético, medicamentoso ou mesmo a produção de um autoanticorpo. E nem sempre o diagnóstico pode ser estabelecido definitivamente. Este caso é um claro exemplo de mais de um fator influenciando diretamente na hemólise e, como consequência, em uma anemia hemolítica. Com isso, se faz necessária a divulgação dos diversos fatores que podem acometer um paciente para que a ocorrência de casos semelhante na literatura possa trazer uma luz à conduta clínica e diminuir a taxa de mortalidade de uma patologia.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital Universitário do Oeste do Paraná e ao Hemocentro de Cascavel pelo apoio.

## Abstract

*The most commonly clinical event encountered in patients admitted frequently in the hospital are anemia. However, this condition is not characterize as a disease but as consequence of an event or a pathology. Among the anemia we can emphasize autoimmune hemolytic (AH), that consist in a group of diseases whose common feature is the presence of autoantibodies. This tend to bind to erythrocytes and decrease the survival time of these cells. That mechanism is the one of the most common autoimmune events associated with this condition. Between the serious cases is the the Hematophagocytic Syndrome or Lymphohistiocytosis (SHF), which is a rare and potentially fatal syndrome. In the last decade, this syndrome has acquired notoriety due to the increase in its incidence. However, not always an anemic event was related of only one cause. Thus, this study will describe a case of SHF and AH in a child attended at University Hospital of The West of Paraná, in this case we clearly indicated more than one cause for the hemolytic conditions.*

## Keywords

*Hemolytic anemia; hemophagocytic syndrome; childhood*

## REFERÊNCIAS

- Sokol RJ, Boosker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune hemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992 Dec;45(12):1047-52. doi: 10.1136/jcp.45.12.1047
- Oliveira MC, Oliveira CM, Murao M, Vireira ZM, Gresta LT, Viana MB. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jan-Feb;82(1):58-62.
- Roldão MAO. Linfohistiocitose Hemofagocítica Primária e Secundária: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Lisboa. Dissertação [Mestrado em Medicina Integrada] - Universidade de Lisboa; 2017.
- Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007 Dec;7(12):814-22. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70290-6.
- Moore C Jr, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol*. 2013 Sep;19(6):324-8.
- Oliveira FR, Del Frari HSD. Síndrome hemofagocítica como diagnóstico diferencial na unidade de emergência. *Rev Med (São Paulo)*. 2015;94(supl. 1):1-50.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31.
- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):411-420. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.001
- Moura TS, Simões I, Lemos M, Azevedo L, Gerivaz R, Fonseca P. Síndrome Hemofagocítica: Um Suspeito a Considerar. *Medicina Interna, Lisboa*, v. 24, n. 2, p. 128-132, 2017.
- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndrome - an update. *Blood Rev*. 2014 Jul;28(4):135-42. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002
- Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberger D, Berliner N. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015;125(10):1548-52. doi: 10.1182/blood-2014-10-602607
- Zhang K, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Control*. 2014 Oct;21(4):301-12.
- Rafailidis P, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008;5:47. doi: 10.1186/1743-422X-5-47.
- Costa FF, Fertrin KY, Conron N. Síndrome Hemolítica. *Fisiopatologia e Clínica. Classificação*. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. São Paulo Editora Atheneu; 2013. p. 161-168.
- Moallem H, Garratty G, Wakebam M, Dial S, Oligario A, Gondi A, et al. Ceftriaxone-related fatal hemolysis in an adolescent with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J. Pediatr*. 1998; 278-281.
- Citak A, Garratty G, Ucsel R, Karabocuoğlu M, Uzel N. Ceftriaxone-induced haemolytic anaemia in a child with no immune deficiency or haematological disease. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr; 38(2): 209-10. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2002.00778.x
- van Spronsen DJ, Breed WP. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol*. 1996 Jan;92(1):218-20.

Correspondência

**Fabiana Caroline Zempulski Volpato**  
Avenida Tancredo Neves, 3324  
Hospital Universitário do Oeste do Paraná  
Cascavel-PR, Brasil